

ESSAIS SUR LA POTENTIALISATION DES EFFETS D'UN THIOBARBITURIQUE (NESDONAL) PAR LE CHOLESTÉROL

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 9 Février 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Claude **HODEN**

Né le 7 Octobre 1927, à ENNETIÈRES-EN-WEPPES (Nord)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

1953

ESSAIS SUR LA POTENTIALISATION
DES EFFETS D'UN THIOBARBITURIQUE (NESDONAL)
PAR LE CHOLESTEROL

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année Scolaire 1952 - 1953 — N° 10

**ESSAIS SUR LA POTENTIALISATION
DES EFFETS
D'UN
THIOBARBITURIQUE (NESDONAL)
PAR LE CHOLESTÉROL**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 9 Février 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Claude HODEN

Né le 7 Octobre 1927, à ENNETIÈRES-EN-WEPPE (Nord)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1953

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur.	M. JUNG.
Professeurs honoraires	{ BASSET. DOUVILLE.

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie, Hygiène du lait	MM. TAPERNOUX.
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Tératologie.	TAGAND.
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale.	JUNG.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des viandes	LUCAM.
Parasitologie et Maladies parasitaires, Zoologie appliquée, Botanique, Clinique des maladies parasitaires.	EUZEBY.
Pathologie chirurgicale, Médecine opératoire et Ferrure, Séméiologie, Clinique chirurgicale..	COLLET.
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Séméiologie et Propédeutique, Jurisprudence vétérinaire, Médecine légale, Clinique médicale.	BRION.
Pathologie bovine, ovine, porcine, caprine, Maladie des oiseaux de basse-cour, Séméiologie, Médecine opératoire, Obstétrique, Clinique spéciale..	CUNY.
Maladies microbiennes, Police sanitaire, Microbiologie et pathologie générale, Clinique spéciale.	GORET.
Zootéchnie et appréciation des animaux domestiques, aliments du bétail, agronomie et hygiène des animaux, économie rurale	JEAN-BLAIN.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BARONE, FERRANDO, BERTRAND, JOUBERT, Agrégés
MM. MAGAT, BOST, COULON, FERNEY, FLACHAT

ASSISTANTS

MM. COTTEREAU, VALENTIN.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur ENSELME.
Premier Assesseur : M. le Professeur JUNG.
Deuxième Assesseur : M. le Professeur TAGAND.



La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Humble témoignage de ma profonde affection et de ma vive reconnaissance.

A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ENSELME

Qui nous a fait le grand honneur
de présider le jury de notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUNG

Que nous remercions vivement
de l'intérêt qu'il a porté à notre
travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TAGAND

Qui a bien voulu accepter de
faire partie du jury de notre thèse.

A TOUS NOS MAÎTRES

DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Qu'il nous soit permis d'exprimer notre sincère reconnaissance à M. Bost, Chef de Travaux de Physiologie, qui nous a suggéré le sujet de cette thèse et dont l'aide bienveillante nous a permis de réaliser ce travail.

ESSAIS SUR LA POTENTIALISATION
DES EFFETS D'UN THIOBARBITURIQUE (NESDONAL)
PAR LE CHOLESTEROL

INTRODUCTION

La suppression de la douleur est un problème qui n'a cessé de passionner l'homme. Indispensables au maintien et à la conservation de la vie, ces douleurs ne peuvent être rendues imperceptibles d'une façon continue, mais il n'est pas moins indispensable qu'elles disparaissent à certains moments. C'est ce que procure l'anesthésie dont les effets sont transitoires et réversibles.

Les progrès de la chirurgie notamment sont conditionnés par l'exécution d'une anesthésie convenant à l'opération. Il s'ensuit que les procédés d'anesthésie modernes ne cessent de devenir plus nombreux pour répondre à tous les besoins. L'anesthésie locale est la perte de la sensibilité douloureuse avec conservation de toutes les autres. Relativement simple, elle comporte peu de risques et suffit dans de nombreuses interventions rapides et bien localisées. L'anesthésie générale entraîne la perte de la sensibilité avec inhibition des fonctions corticales et des réflexes, immobilité de l'animal et disparition du tonus musculaire. La préanesthésie ou préanarcose est une anesthésie de départ qui superpose à l'action élective de l'anesthésie complémentaire, une action générale sédatrice portant sur le

système nerveux. Il en résulte une suppression de l'anxiété préopératoire, une induction calme de la narcose et une réduction de la dose d'anesthésique complémentaire.

L'application de ces méthodes est rendue possible et commode chez nos animaux depuis l'existence de substances anesthésiques administrées par injection dans les grandes sereuses ou dans le torrent circulatoire. Un choix judicieux permet d'obtenir l'anesthésie recherchée en tous points : durée, profondeur, rapidité, maniabilité, innocuité.

Le nesdonal a une action rapide, puissante, mais de courte durée. La prolongation de la durée d'anesthésie peut être obtenue par de fréquentes réinjections, ce qui n'est pas sans inconvénients. Il faut à l'opérateur un aide capable de les effectuer et la dose étant augmentée, la toxicité se trouve accrue. L'idéal serait de trouver une substance capable de prolonger la durée de l'anesthésie obtenue par la première injection, voire de diminuer la dose tout en obtenant une anesthésie identique.

En 1936, Starkenstein et Weden [1] démontraient que les injections intrapéritonéales préalables de cholestérol émulsionné dans une pseudo-solution de gomme arabique, raccourcissent la phase d'induction et augmentent la profondeur et la durée du sommeil, dans diverses anesthésies chez la souris et le lapin. Les essais avaient porté sur l'anesthésie par l'éther, le chloroforme, l'uréthane, le diéthylhydantoïne et le véronal sodé. Foldes et Beecher [2] puis Farson, Carr et Krantz [3] confirment ces résultats pour l'anesthésie, par l'éther chez la souris et le lapin et par le pentothal chez le lapin et le chien.

C'est dans cet ordre d'idée, que connaissant les inconvénients de l'anesthésie au nesdonal (pentothal-sodium, sel de sodium de l'acide éthyl-méthylbutyl thiobarbiturique) nous avons cherché s'il était possible dans la pratique de potentialiser les effets du barbiturique par une injection préalable de cholestérol.

Notre plan d'étude sera le suivant :

I^{re} PARTIE : Rappel de quelques notions sur l'anesthésie générale et le cholestérol.

L'anesthésie générale :

- phases et symptômes,
- absorption, fixation, élimination et mécanisme d'action des anesthésiques.
- Le cholestérol et ses actions physiologiques.

II^e PARTIE : Mode d'action du cholestérol :

- Action sur le transport de l'anesthésique.
- Action sur la perméabilité cellulaire.
- Action potentialisatrice propre.

III^e PARTIE : Etude chez le chien de l'effet du cholestérol sur l'anesthésie au nesdonal.

Chapitre I : Principe des expériences :

- conditions expérimentales : sujet et dose ;
- durées du sommeil et du réveil ;
- critères de l'anesthésie.

Chapitre II : Technique d'utilisation du cholestérol :

- produit utilisé et forme d'administration ;
- innocuité de la méthode.

Chapitre III : Résultats :

- Tableau récapitulatif.
- Exposé des résultats :
 - effets propres du cholestérol ;
 - effets sur l'anesthésie.
- Discussion des résultats.

ADDENDUM : Etude chez le cheval de l'effet du cholestérol sur l'anesthésie au nesdonal.

CONCLUSIONS.

PREMIERE PARTIE

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS SUR L'ANESTHESIE GENERALE ET LE CHOLESTEROL

CHAPITRE PREMIER

L'ANESTHESIE GENERALE [4-5]

I. — Phases et symptômes de l'anesthésie.

L'anesthésie générale comporte trois grandes périodes.

La période cérébrale débute par une phase d'excitation psychique avec cris, délire, hallucinations, excitations motrices de défense. Les sensations s'émoussent enfin après un temps plus ou moins variable et c'est la phase de dépression. Les différentes sensibilités disparaissent dans un ordre presque constant : douloureuse, tactile, visuelle et auditive en dernier lieu. C'est alors la phase de sommeil : l'insensibilité est complète, le cœur et la respiration sont ralentis, la pupille se resserre mais les réflexes sont conservés.

La période médullaire ou d'anesthésie confirmée. Le tonus musculaire est aboli, les réflexes disparaissent progressivement, le cœur est accéléré, la respiration ralentie et la pupille en myosis.

La troisième période, période médullaire, commence par une brusque mydriase. La respiration se ralentit de plus en plus et quand il y a asphyxié, le cœur s'arrête. Cette période doit être évitée à tout prix ; l'élimination de l'anesthésique se produit alors et on note, par une marche inverse, un retour à l'état de veille.

Il est à noter qu'avec le nesdonal, dépresseur général du système nerveux, hypnotique et anesthésique, il n'y a pas de phase d'excitation pré-anesthésique et peu de troubles post-anesthésiques.

II. — Cycle de l'anesthésique.

ABSORPTION.

Quelle que soit la voie d'administration, les expériences de Claude Bernard sur la grenouille prouvent que le sang est l'unique voie d'absorption de l'anesthésique. Celui-ci y est fixé surtout par le plasma, mais il faut noter une participation de l'hémoglobine et de ses dérivés. On ne peut voir dans la présence plus ou moins grande de lipides dans le sang, les raisons de la fixation plus ou moins grande de l'anesthésique. En effet, si on étudie la solubilité du chlorure d'éthyle dans le sang total du porc, du bœuf, du cheval, du pigeon, du poulet, on ne trouve aucun rapport avec les chiffres donnés par A. Mayer et G. Schaeffer représentant le taux des lipides sanguins (acides gras + cholestérine) dans le sang des animaux de ces différentes espèces. Le sang du poulet, le plus riche en lipides, est celui pour lequel le coefficient de solubilité est le moins élevé.

FIXATION. LIEUX D'ACTION.

Le sang apporte l'anesthésique au niveau des tissus. Ceux-ci s'en chargent immédiatement mais dans des pro-

portions variables. Pohl [6] montre que le foie et le cerveau fixent beaucoup de chloroforme. Bollman et ses collaborateurs [7] établissent que pour le pentothal, le taux est maximum au niveau du foie, du rein, du plasma et légèrement inférieur dans le cerveau, les muscles, l'intestin et les poumons. La fixation au niveau du cerveau revêt une grande importance. Des expériences sur le chloroforme et le chlorure d'éthyle, notamment celles de Claude Bernard avec le chloroforme sur des grenouilles, ont permis de situer l'atteinte des centres sensitifs puis moteurs et sécrétoires au niveau du cerveau et de constater que la dose anesthésique dans les centres nerveux et non dans le sang, est le facteur jouant un rôle capital au moment du seuil de l'anesthésie, en pleine anesthésie et enfin lorsque l'animal est sur le point de succomber.

ELIMINATION.

Pour les anesthésiques volatils, elle serait d'autant plus rapide au niveau du poumon que le point d'ébullition est moins élevé. Au niveau des tissus, après un quart d'heure, le rein, le foie, l'encéphale auraient une teneur identique, et l'élimination serait terminée au bout de cinq heures.

L'élimination des anesthésiques fixes est plus lente, bien que pour le nesdonal, elle soit extrêmement rapide.

III. — Mécanisme d'action des anesthésiques.

De nombreuses théories ont été émises à ce sujet. Nous ne ferons que les citer, nous arrétant toutefois sur celle de Mayer-Overton, qu'on a invoquée pour expliquer le mode d'action du cholestérol.

Mayer et Overton observent que la perméabilité d'une membrane vis-à-vis d'une substance est liée à la solubilité de celle-ci dans la membrane et que d'autre part, la membrane cellulaire est en partie constituée de lipides et

de phosphatides. Ils en déduisent l'hypothèse suivante :

« Toutes les substances chimiques, même indifférentes, qui solubilisent les corps gras ou les corps semblables aux graisses, doivent agir comme narcotiques sur le protoplasme vivant, dans la mesure où ils peuvent s'y diffuser. »

« Cette action s'exercera tout d'abord et d'une façon particulièrement intense sur les cellules dans lesquelles prédominent les lipoïdes et où ceux-ci constituent le support essentiel de la fonction cellulaire : en premier lieu sur les cellules nerveuses. »

« La puissance d'action des différents narcotiques doit être en rapport avec leur affinité physique respective pour les lipides d'une part, pour les autres constituants de l'organisme et principalement pour l'eau d'autre part. »

Cette hypothèse est étayée par les expériences de Mayer et Overton chez le têtard ; Haran chez la grenouille ; Pohl, Mme Frison et ses collaborateurs chez les animaux supérieurs. Néanmoins elle n'a pas un caractère absolu et elle soulève d'importantes objections. Les substances les plus liposolubles, sont aussi celles qui abaissent davantage la tension superficielle de l'eau. Il devient alors impossible de rattacher le pouvoir anesthésique à l'activité de surface plutôt qu'à toute autre action exercée sur les lipides (Desmarais [9]).

Il n'y a pas toujours proportionnalité directe entre la solubilité d'une substance dans les lipides et son pouvoir anesthésique : l'ion magnésium qui a un grand pouvoir anesthésique n'est pas liposoluble et on ne pourrait inclure les dérivés de l'acide barbiturique dans la liste des substances étudiées par Mayer et Overton. La solubilité d'un corps dans les lipides ne confère pas à tous les corps qui la possèdent des propriétés anesthésiantes (ex. : le benzène). La fixation des anesthésiques par les divers organes n'est pas toujours commandée par la teneur respective de ceux-ci en lipides et elle ne s'opère pas uniquement suivant le coefficient de partage.

Ces critiques prouvent que la théorie, bien que conte-

nant une part importante de vérité, peut être soumise à révision et qu'il faudrait dégager des facteurs qui inter-féreraient avec les phénomènes principaux en accord avec la théorie.

Pour Warburg, la fixation de l'anesthésique se ferait par l'adsorption physique sur le protoplasma et dans le cas des globules par le stroma. L'anesthésique bloquerait la surface des micelles et empêcherait les réactions d'oxydation cellulaire, produisant une asphyxie de la cellule nerveuse. En fait, l'arrêt des oxydations cellulaires n'est pas un caractère de narcose et il n'y a pas réversibilité dans les cas étudiés par Warburg.

Lillie donne un rôle prédominant à la membrane. Il y aurait parallélisme entre perméabilité cellulaire et excitabilité. Les anesthésiques formeraient des combinaisons physico-chimiques avec les lipides de la membrane diminuant ainsi la perméabilité.

D'autres théories ont été émises évoquant des changements d'équilibre ionique, une pseudo-coagulation réversible du protoplasma, une déshydratation de la cellule nerveuse, l'amiboïsme des neurones, etc...

Le grand nombre des théories prouve que le mécanisme exact n'est pas encore connu et qu'aucune de ces théories ne peut prétendre être exclusive. Il ressort néanmoins que les lipides interviennent dans la narcose et que la fixation est un phénomène dans lequel ils ont un rôle capital au niveau du système nerveux. Mais la théorie de Mayer-Overton est plus une théorie de fixation que de mécanisme intime au niveau de la cellule. Desmarais [9] exige à ce sujet qu'une théorie explique la réversibilité de l'anesthésie, le pouvoir stimulant des anesthésiques, l'action anesthésique du magnésium et l'effet antagoniste du calcium. Il réfute ainsi la théorie de l'oxydation et la théorie de la perméabilité. Pour lui, bien qu'il soit probable qu'elle subisse de légères modifications, la théorie des propriétés chimiques colloïdales, application de la réaction de précipitation de surface, serait la seule qui réponde aux quatre critères.

CHAPITRE II

LE CHOLESTEROL

I. — Constitution : Etat naturel.

Le cholestérol est un lipoïde non phosphoré, de formule brute $C^{27}H^{43}O$. La constitution chimique l'apparente aux acides biliaires (acide cholalique), à la vitamine D et aux hormones stéroïdes.

Trouvé dans la bile, le cholestérol existe presque dans toutes les cellules animales. Il est spécialement abondant dans le cerveau : 20 à 25 %, le jaune d'œuf : 20 %, le cortex surrénal : 50 %. Le sang renferme à l'état normal environ 1,80 gramme 0/00 de cholestérol total : en partie libre, en partie estérifié, ce dernier représentant 60 à 70 % du cholestérol total. D'origine endogène et exogène, le cholestérol sanguin subit des variations physiologiques principalement dues au régime alimentaire et à l'état gravidique, et des variations pathologiques lors de maladies infectieuses, de néphrites urémigènes, de lésions hépatiques, de goutte, de diabète, etc...

II. — Actions physiologiques.

Le cholestérol exerce sur la croissance une action qui varie avec l'âge des animaux. Il retarde la croissance de la souris jeune, l'accélère chez l'adulte.

L'action antihémolytique et antitoxique est importante.

Le cholestérol s'oppose à l'action hémolysante de la saponine, et de la lécithine, en les fixant comme il fixe la digitonine. Il précipite de même certaines toxines, diminuant ainsi leur activité. De là le rôle thérapeutique du cholestérol.

La présence du cholestérol dans les divers organes, permet à ceux-ci, quoique souvent très riches en lipides non miscibles à l'eau, de se laisser imbiber par elle et souvent d'en absorber une quantité considérable. C'est le pouvoir hydrophyle du cholestérol.

Le cholestérol agit sur la perméabilité cellulaire. E. Starkenstein et F. Hendryck [1] étudient l'importance du cholestérol dans la perméabilité et la résorption. D'expériences précises, ils ont retiré les conclusions suivantes :

— La peau, la vessie sont des organes de protection contre la résorption des substances hydrosolubles. Cette protection est conférée par une singulière organisation lipoïdique des membranes cellulaires : principalement par les stérols.

— La perméabilité de toutes les autres muqueuses capables de résorber ou de laisser passer des éléments hydrosolubles de cellule à cellule à l'intérieur des organes, est empêchée par une semblable organisation lipoïdique à laquelle prend part particulièrement le cholestérol.

— Quand on soustrait du cholestérol ou de la lécithine à la peau ou aux muqueuses absorbantes, par extension aux membranes cellulaires, la résorption et la perméabilité aux corps hydrosolubles est augmentée, celle des liposolubles est empêchée. Vice-versa : l'addition de cholestérine empêche la résorption et la perméabilité aux substances hydrosolubles et favorise celle des liposolubles.

De toutes ces propriétés, l'influence du cholestérol sur la perméabilité cellulaire est à souligner, ayant permis à certains auteurs d'établir un mécanisme d'action du cholestérol sur l'anesthésie.

DEUXIEME PARTIE

ACTION DU CHOLESTEROL SUR L'ANESTHESIE SON MODE D'ACTION

En 1936, Starkenstein et Weden [1] avaient constaté qu'un extrait éthéré de cerveau, après évaporation de l'éther et émulsion du résidu dans une solution aqueuse de gomme arabique, rendait plus sensible à la narcose. Le fait que la substance narcotico-favorisante se trouve dans la portion grasseuse du cerveau et notamment dans sa partie non saponifiable, les obligeait à penser au cholestérol. Une série d'expériences devait confirmer leur hypothèse.

Ils travaillèrent d'abord avec le cholestérol en émulsion dans une solution aqueuse de gomme arabique, injectée 15 à 30 minutes avant l'administration de l'anesthésique. Avec l'éther chez la souris et le lapin : la concentration minimum de l'atmosphère provoquant l'anesthésie se trouvait diminuée ; pour une même dose d'éther, la durée et la profondeur du sommeil étaient augmentées ; le réveil était plus lent. Des résultats similaires furent obtenus avec le chloroforme sur des souris, avec l'uréthane et le diéthylhydantaine sur des lapins.

Ils remplacèrent le cholestérol par ses esters palmitiques et acétiques et des expériences avec l'éther chez la souris et le véronal sodé chez le lapin, ne changèrent en rien les résultats précédents.

Recherchant les causes et origines de ce phénomène, ces auteurs soulignent que la liposolubilité d'un corps n'est qu'une condition prédisposante de la narcose. Cette dernière ne dépend que de la sensibilité spécifique du protoplasma par rapport à cette substance. La raison majeure de l'action narcotico-favorisante du cholestérol, consisterait en une répartition quantitativement modifiée du narcotique entre le sang et les tissus. Le transport étant effectué par des corpuscules sanguins lipoidiques ; membranes des hématies, hémocories, le cholestérol modifierait la quantité de ces véhicules et entraînerait un apport supplémentaire de l'agent anesthésique. Une transformation du cholestérol libre en ester serait nécessaire et expliquerait l'intervalle constaté entre son injection et le début de son effet.

En 1943, Foldes et Beecher, reprennent les travaux de Starkenstein et Weden et par trois séries d'expériences ils confirment, pour l'éther et un barbiturique (le pentobarbital ou nesdonal), que la profondeur et la durée d'anesthésie pouvaient être grandement augmentées par l'injection de cholestérol.

Ils forment cinq lots de douze souris et injectent au lot n° 1 du sérum physiologique, au n° 2 de l'huile d'olive, au n° 3 de l'huile d'olive contenant 5 % de cholestérol, au n° 4 du cholestérol en émulsion, au n° 5 de la lécithine en émulsion. Trente à quarante minutes après, ils les anesthésient avec de l'éther. Ils constatent alors que la durée du sommeil était augmentée pour les lots 2, 3 et 4.

Sur trois lots de lapins, ceux qui ont reçu l'huile d'olive ou le cholestérol dans l'huile un quart d'heure avant l'éther, ont un sommeil plus long que ceux qui ont reçu de l'eau physiologique.

Avec le pentobarbital, cinq lots de lapins reçoivent préalablement l'un de l'eau physiologique, les autres de l'huile d'olive, du cholestérol dans l'huile, du cholestérol en émulsion ou de la lécithine en émulsion. Seuls les lots ayant reçu du cholestérol, soit en solution huileuse, soit en émulsion, ont une durée du sommeil augmentée.

A la lumière de ces faits, ils réfutent la théorie de Starckenstein et Weden et montrent que le cholestérol n'agit pas dans le transport de l'anesthésique. En effet, bien que la lécithine ait vis-à-vis de l'éther le même coefficient de solubilité que le cholestérol, elle ne prolonge pas la durée d'anesthésie. De plus, pareille explication ne pouvait être donnée dans l'anesthésie au barbiturate. Bien qu'ils soulignent l'intérêt des expériences de Arrd et Guochot en 1932 montrant que le cholestérol diminue et la lécithine augmente la perméabilité de la membrane cellulaire, ils requièrent une plus grande évidence pour admettre cette vue. Ils rappellent au contraire le pouvoir anesthésique des stérols et hormones stéroïdes énoncé par Selyé [13], et pensent que si le cholestérol semble potentialiser l'effet anesthésique de l'éther ou du barbiturate, cet effet ne peut être possible que par addition.

En 1947, Farson, Carr, Krantz constatent que la durée du sommeil produit par le nesdonal est triplée chez le lapin qui a reçu du cholestérol en émulsion dans du « carbowax ». De même chez le chien après administration de cholestérol dans une solution de gomme arabique, l'anesthésie est nettement prolongée. Comme Foldes et Beecher, ils ne voient pas de liaison avec la cholestérolémie et concluent à une action additive du cholestérol à l'anesthésique général.

Le cholestérol, facilite-t-il le transport de l'anesthésique ? Influence-t-il la perméabilité cellulaire ? Il n'entre pas dans le but de notre étude de discuter ces interprétations. Mais ayant remarqué chez le chien venant de recevoir une injection de cholestérol, un état de torpeur et de dépression, il nous semble que, tout comme les composés stéroïdes qui provoqueraient selon Selye une dépression du système nerveux central, le cholestérol puisse agir par effet additif ou en potentialisant l'action de l'anesthésique général.

De toute façon, il en résulte qu'il existe une relation entre certaines propriétés des lipides et la puissance d'ac-

tion des anesthésiques et que le cholestérol notamment augmente la durée et la profondeur de l'anesthésie. L'application de cette action à l'anesthésie au nesdonal fera l'objet de notre troisième partie.

TROISIEME PARTIE

ETUDE CHEZ LE CHIEN DE L'ACTION DU CHOLESTEROL SUR L'ANESTHESIE PROVOQUEE PAR LE NESDONAL [14]

CHAPITRE PREMIER

PRINCIPE DES EXPERIENCES

L'effet du cholestérol est prouvé par la comparaison des anesthésies obtenues avec ou sans administration préalable de ce corps. Il fallait donc opérer dans des conditions identiques et trouver des points de repère précis permettant de juxtaposer les résultats.

A. — Conditions expérimentales.

Sujets d'expérience :

Nous avons choisi des chiens de taille moyenne (8 à 17 kgs), de race, âge, sexe différents, mais tous en bon état.

Chaque sujet est anesthésié deux fois (à huit jours d'intervalle). La seconde anesthésie est ainsi retardée afin

d'éviter l'accumulation possible du nesdonal dans l'organisme (Veal, Reynolds [15]).

Nous avons donc théoriquement le même réactif à chaque intervention. Néanmoins il faut noter l'influence de l'état de l'animal au moment de l'expérience. L'excitation et l'énervement nuisent à la bonne marche de l'anesthésie et diminuent la profondeur et la durée du sommeil (Jaudin [16]).

Posologie :

Le nesdonal est injecté au chien à dose et dilution égales lors des deux interventions. Afin de pouvoir dresser un tableau comparatif de toutes les expériences, il nous a été nécessaire de choisir quel que soit l'animal une dose fixe de 15 mg. par kg. de poids vif, diluée à 2,5 %. Ceci n'est pas sans inconvénients avec le nesdonal. Jaudin signale en effet l'importance des facteurs individuels. Il classe ses sujets en trois groupes étroitement rattachés au facteur race, et pour chacun de ces groupes, il indique alors une dose moyenne : Les chiens de berger recevaient de 15 à 30 mg./kg., les chiens de chasse de 10 à 20 et les caniches fox et loulous de 5 à 15. De même, bien que l'âge ait peu d'influence, l'anesthésie chez le jeune nécessite assez souvent des doses supérieures aux doses moyennes.

La dose de 15 mg., nous donnant chez un jeune berger allemand une anesthésie à peine confirmée et chez un petit chien âgé une anesthésie profonde, explique donc la difficulté des comparaisons et l'irrégularité des résultats.

Mode d'administration : La voie endoveineuse, au niveau de la saphène externe, fut constamment employée. Mais la façon d'injecter revêtant une grande importance (Jaudin), toutes les injections furent effectuées en deux minutes et aussi régulièrement que possible.

B. — Critères de l'anesthésie.

C'est arbitrairement que nous avons choisi les éléments permettant de limiter les différentes phases de sommeil et réveil.

Le début du sommeil fut compté à partir de la disparition du réflexe de flexion des membres postérieurs à la suite d'une piqure du coussinet plantaire. Nous avons remarqué que ce moment correspondait le plus souvent à la fin de l'injection du nesdonal.

La réapparition des premiers mouvements spontanés marquait la fin du sommeil et le début de la phase de réveil. Ce furent en général des mouvements de la langue et des lèvres qui suivaient de quelques minutes la réapparition du réflexe plantaire signalé plus haut. Ce temps de réveil durait jusqu'à ce que la station quadrupédale soit possible.

L'examen de ce protocole expérimental permet de se rendre compte de la difficulté de l'expérimentation et de l'imprécision fatale dans l'évaluation de la durée de l'anesthésie. Par suite, des expériences s'entourant de conditions aussi semblables que possible, peuvent malheureusement fournir des résultats divergents.

CHAPITRE II

TECHNIQUE D'UTILISATION DU CHOLESTEROL

I. — Produit employé.

Starkenstein utilise le cholestérol puis les esters palmiques et acétiques du cholestérol en émulsion dans une solution aqueuse de gomme arabique.

Foldes et Beecher préfèrent la solution de cholestérol dans l'huile d'olive tandis que Farson et Carr utilisent une solution de cholestérol dans du « carbowax ».

C'est après quelques tentatives avec le cholestérol dans l'huile, et le stéarate de cholestéryle dans l'huile que nous avons adopté la suspension de cholestérol, finement broyé et tamisé (tamis N° 70), additionné de quelques traces de sels biliaires, dans une solution de polyvinyl-pyrrolidone à 3,5 % (subtosan isotonique) à raison de 10 grammes de cholestérol dans 100 grammes de solution.

Le liquide ainsi obtenu, était mis en ampoules et tyndallisé. Le cholestérol ne tarde pas à se déposer, mais au moment de l'utilisation une légère agitation permettait d'obtenir un mélange homogène. La conservation des ampoules à la température ambiante est parfaite et nous n'avons constaté aucune altération six mois après la préparation.

II. — Administration.

L'action du cholestérol apparaissant un quart d'heure après l'injection et se prolongeant environ quarante-huit heures, nous l'injections en moyenne une demi-heure avant l'anesthésie. Il ne semble pas y avoir intérêt à prolonger au delà ce temps d'attente puisque nous n'avons constaté aucune amélioration apparente des résultats, lors d'anesthésie pratiquée 1 heure ou 1 heure 30 après l'administration du cholestérol (obs. n^{os} 12, 17, 18, 19, 20).

L'ampoule ayant été placée au bain-marie tiède et son contenu bien homogénéisé, nous injections par voie intrapéritonéale 1 cm³ de la solution par kg. de poids vif, soit 10 cg. de cholestérol.

III. — Innocuité de la méthode.

L'utilisation du cholestérol en vue de prolonger la durée de l'anesthésie provoquée par le nesdonal, n'était possible que si nous pouvions donner une technique exempte de dangers pour le patient.

La voie veineuse avait été utilisée par Farson, Carr et Krantz. Etant donné sa rapidité d'action, elle méritait de retenir notre attention et fut utilisée au cours de nos premières expériences. Elle s'y est révélée très dangereuse.

En effet, l'injection intraveineuse, en direction de la tête au niveau de la jugulaire, d'une solution de cholestérol à 10 % dans le subtosan, provoqua la mort instantanée (obs. n^o 1). Essayant par la suite d'injecter la même solution en direction du cœur, nous avons obtenu un résultat satisfaisant avec le chien n^o 2, mais le sujet n^o 4 mourait immédiatement par syncope cardiaque. Un dernier essai réalisé avec la suspension de cholestérol dans le subtosan additionné de traces de sels biliaires ne fit que tuer l'ani-

mal n° 11). La voie veineuse est donc à proscrire, le produit injecté étant susceptible de former des embolies et de provoquer des syncopes cardiaques immédiates. La voie intrapéritonéale par contre est indolore et inoffensive. Pratiquée dans tous les autres cas, elle n'a donné lieu à aucun accident. Le sujet n° 16 eut une syncope au moment de l'anesthésie au nesdonal, sans rapport avec l'injection du cholestérol.

L'examen clinique des animaux dans les jours suivants, permet de constater dans quelques cas seulement un petit noyau douloureux à la palpation de l'abdomen. Cette sensibilité disparaissait après 24 ou 48 heures. La prise concomitante de la température nous a révélé une légère élévation thermique. Ces troubles rétrocédèrent rapidement sans traitement et sont sans doute imputables à une faute d'asepsie.

L'autopsie effectuée 48 heures après l'intervention révélait la présence de taches blanches sur le péritoine. Elles rappelaient les lésions de cyto-stéatonecrose et se trouvaient à l'endroit de l'injection. Ces taches disparaissent par la suite puisque l'autopsie réalisée 10 à 15 jours après l'administration du cholestérol ne permet pas de les trouver.

L'injection intrapéritonéale de 1 cm³/kg. d'une solution de cholestérol dans le subtosan est donc sans danger et peut être utilisée dans la pratique.

CHAPITRE III

LES RESULTATS

I. — Tableau.

L'ensemble des expériences et leurs résultats peuvent être donnés dans le tableau suivant où le rapport des durées de sommeil et de réveil obtenues avec ou sans cholestérol, indique le coefficient d'action de celui-ci.

Sujet d'expérience			Nesdonal employé seul		Nesdonal après cholestérol		Coefficient		
N°	Age	Poids	Sommeil en minutes	Réveil en minutes	Sommeil en minutes	Réveil en minutes	Sommeil	Réveil	
2	2 ans	14,5	8	12	22	19	× 2	× 1,5	Stear. de chol. dans huile
3	3 ans	15	14	21	43	70	× 3	× 3,5	
5	10 mois	9	17	23	27	23	× 1,5	× 1	
6	6 mois	11	24	18	13	14			
7	3 ans	7	10	16	25	26	× 2,5	× 1,7	
8	1 an	10	8	3	4	3			
9	1 an	13	5	6	7	6			
10	8 ans	9	18	18	12	36			
12	1 an	17,5	7	12	5	15			
13	5 moi-	10	2	6	15	11	× 7	× 2	
14	4 ans	8,5	10	14	6	18			
15	2 ans	9,5	8	6	15	25	× 2	× 4	
17	1 an	13	5	5	30	20	× 6	× 6	
18	2 ans	11,5	10	12	12	8	× 1,2		
19	5 ans	24	11	25	17	75	× 1,5	× 3	
20	5 ans	9	13	18	20	18	× 1,5	× 1	

II. — Exposé des résultats.

EFFETS PROPRES DU CHOLESTÉROL.

Nous avons remarqué d'une façon générale, sur les sujets ayant reçu le cholestérol, une diminution de l'excitation et l'apparition d'un calme allant même jusqu'à la dépression chez certains.

Le cas de l'observation n° 17 est particulièrement significatif. Ce chien d'un an était excité et très remuant lors de l'anesthésie témoin. La contention avait dû être ferme, voire même brutale, pour permettre l'injection intraveineuse de nesdonal. Celle-ci fut d'un effet éphémère et nous n'avons pu constater qu'un sommeil léger. Cinq jours plus tard, lors de la seconde intervention, le chien toujours identique à lui-même reçoit le cholestérol. Nous le retrouvons très calme au moment de l'injection de l'anesthésique qui cette fois devait l'endormir profondément pour une durée de trente minutes.

EFFETS SUR L'ANESTHÉSIE.

Dans 10 cas sur 16, la durée du sommeil fut augmentée suivant un rapport variant de 20 à 600 %, avec une moyenne de 50 %. Dans tous ces cas, la profondeur de l'anesthésie et la durée du réveil étaient également augmentées.

Le sexe et l'âge ont peu d'importance. Il semble cependant que l'effet maximum est obtenu sur les animaux âgés de 2 à 5 ans.

Le produit utilisé a une grande importance. Le stéarate de cholestéryle utilisé dans les observations nos 7, 8, 9, 10, n'a donné qu'une fois l'effet escompté. Par contre, le cholestérol en suspension dans le subtosan donne un résultat positif dans 9 cas sur 12.

III. — Discussion des résultats.

L'irrégularité et l'inconstance des résultats semble évidente. Néanmoins, nous ne pouvons conclure en faisant abstraction de l'imprécision fatale des estimations et de l'influence de nombreux facteurs.

L'appréciation de la profondeur du sommeil n'est pas chose commode et même lorsqu'il s'agit de durée, ce n'est qu'à l'aide de repères arbitraires que nous pouvons y parvenir.

Il faut noter les facteurs de variation venant du sujet et de l'opérateur. Un chien à huit jours d'intervalle, malgré un régime alimentaire et une ambiance extérieure identiques, peut avoir un comportement bien différent. L'opérateur, bien qu'il s'astreigne à administrer l'anesthésique régulièrement et en deux minutes, l'injectera différemment à chaque intervention. Ces faits ont une grande importance, et Jaudin signalait que « la rapidité d'action, de décomposition et d'élimination du pentothal obligent à tenir le plus grand compte des différents modes d'administration, de l'état individuel des sujets d'expérience, des plus petites hésitations lors des injections, voire même de la personnalité des opérateurs. »

Les résultats n'indiquent donc qu'un ordre de grandeur. Nous n'attribuerons pas uniquement au cholestérol l'augmentation considérable de la durée d'anesthésie constatée dans les observations n^{os} 13 et 17, et nous ne concluerons pas à l'échec lorsque la durée du sommeil est diminuée ou reste inchangée dans les observations n^{os} 6, 12 et 14.

Le stéarate de cholestérol ne donnant qu'un résultat très médiocre doit être rejeté et seules les expériences avec la suspension de cholestérol à 10 % dans le subtosan doivent être retenues.

L'augmentation de la durée de l'anesthésie dans 9 cas sur 12 nous prouve alors qu'il est possible dans la pratique de potentialiser les effets du nesdonal par l'injection préalable de cholestérol.

S'il ne nous a pas été possible de démontrer la régularité de l'action du cholestérol, il faut incriminer sans doute, l'imprécision des critères de l'anesthésie. Il convient enfin de rappeler encore les grandes variations de susceptibilité au nesdonal, selon l'individu et même pour un chien donné, selon son état de calme et d'excitation.

La méthode proposée, sans danger pour le patient, mérite de retenir l'attention du praticien. Elle lui permettra de prolonger la durée de l'anesthésie sans être obligé d'augmenter la dose par de fréquentes réinjections ou d'obtenir un même sommeil avec une dose plus faible. Commode dans son emploi, elle pourra être utilisée chaque fois que l'attente indispensable d'une demi-heure, ne sera pas un inconvénient majeur.

ETUDE CHEZ LE CHEVAL DE L'EFFET DU CHOLESTEROL SUR L'ANESTHESIE PROVOQUEE PAR LE NESDONAL

Deux essais seulement ont été tentés chez le cheval. Nous procédions suivant le même principe, anesthésiant le cheval deux fois à 48 heures d'intervalle et comparant les résultats. La phase de sommeil était comptée de la résolution musculaire à la réapparition de la sensibilité labiale à la piqûre, la phase de réveil de ce moment jusqu'à ce que la station debout soit possible.

Le cholestérol en suspension à 10 % dans le subtosan était injecté lentement dans la jugulaire trente minutes avant l'anesthésie. L'injection lente de 15 à 20 cc. du produit par 100 kgs de poids vif, n'a provoqué aucun trouble.

La durée du sommeil est passée respectivement de 18 à 24 et de 27 à 33 minutes, ce qui donne une augmentation de 20 %. Nous n'avons pu comparer les durées de réveil, les chevaux étant utilisés pour les travaux pratiques de chirurgie lors de la seconde anesthésie.

Ces expériences, trop peu nombreuses, effectuées sur des animaux hors d'âge et en mauvais état physiologique, ne nous permettent pas de conclure à l'utilisation de la méthode chez le cheval.

CONCLUSIONS

I. — L'action de potentialisation du cholestérol peut être utilisée dans la pratique pour prolonger chez le chien, la durée de l'anesthésie obtenue par le nesdonal.

En effet, dans 9 expériences sur 12, on a pu mettre en évidence, une augmentation de la durée de l'anesthésie variant entre 20 % et 600 %, avec une moyenne de 50 %, de même qu'une augmentation de la profondeur du sommeil et de la durée du réveil.

II. — Le cholestérol administré sous forme de stéarate de cholestéryle est sans effet appréciable.

III. — Nous préconisons l'injection intrapéritonéale, trente minutes avant l'anesthésie, d'un cm³ par kilogramme de poids vif, d'une suspension de cholestérol finement broyé et tamisé, additionné de traces de sels biliaires dans une solution de polyvinyl pyrrolidone à 3,5 %, à raison de 10 grammes de cholestérol pour 100 grammes de solution. La voie endoveineuse est à rejeter.

IV. — L'examen clinique et nécropsique des sujets après l'expérience nous a prouvé l'innocuité de la méthode.

Vu :
LE RAPPORTEUR,
TAGANG.

Vu : LE DIRECTEUR :
DE L'ECOLE VÉTÉRINAIRE,
JUNG.

Vu :
Le Doyen,
HERMANN.

Vu :
Le Président de la Thèse,
ENSELME.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 23 Janvier 1953

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. STARKENSTEIN (E.) et WEDEN (H.). — Archiv. für Exp. path. und Pharm., 182, 700-714 (1936).
1. STARKENSTEIN (E.) et HENDRYCK. — Au sujet de la physiologie et de la pharmacologie des stérines.
2. FOLDES (E.-F.) et BEECHER (H.-K.). — The effect of cholesterol administration on anesthesia. *Journ. of Pharm. and Exper. Therapeut.*, 78, 276-281 (1943).
3. FARSON (C.-B.), CARR (C.-J.) and KRANTZ (J.-C.). — The effect of cholesterol on pentothal and ether anesthesia. *Journ. of Pharm and Exp. Therapeut.*, 83, 222 (1947).
4. JUNG (L.) et BOST (J.). — Cours magistral (1949-1950).
5. NICLOUX (M.). — Anesthésie générale, étude biochimique, in *Traité de Physiologie normale et pathologique*, de Ch. Roger et L. Binet. 495, 545, T. IX, 1^{re} partie (1933).
6. POHL. — Archiv. für expèr. pathol. und pharm., 28, 238-255 (1890-1891).
7. BOLLMANN, BROOKS, FLOCK, LUNDY. — Répartition du pentothal sodique dans les tissus. *Anesthesiology*, U.S.A., 1950.
8. MEYER (H.). — *Mémoires*, p. 112.
9. DESMARAIS (A.). — L'Anesthésie. *Laval Médical*, n° 7, pp. 881-884 (1948).
10. CRISTOL. — *Précis de chimie biologique médicale*, pp. 400-412.
11. RICHAUD et HAZARD. — *Précis de thérapeutique et de pharmacologie*, p. 57, 298-552 (1943).

12. DALLEMAGNE. — Aspects actuels de l'anesthésiologie. Librairie des sciences et des lettres, Liège. Masson, Paris (1949).
13. SELYE. — *Anesth. et Analg.*, 21, 41 (1942).
13. SELYE et STONE. — *Journ. of Pharmacol and exper. Therap.*, 80, 386 (1944).
14. BOST (J.) et HODEN (C.). — Effets de l'injection préalable de cholestérol sur l'anesthésie au nesdonal chez le chien. *Soc. de Biologie*. Réunion de Lyon du 17 nov. 1952 (à paraître).
15. VEAL (J.-R.) et REYNOLDS (C.). — *South M. J.*, 21, 649 (1938).
16. JAUDIN (J.-M.). — Contribution à l'étude de l'anesthésie générale par le sel de sodium de l'acide 5, éthyl 5 (1 méthylbutyl), 2 thiobarbiturique et de quelques antagonistes. *Thèse Vét.*, Alfort, 1948.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
<i>Première partie.</i> — Rappel de quelques notions sur l'anesthésie générale et le cholestérol	13
I. — L'anesthésie générale	13
II. — Le cholestérol	19
<i>Deuxième partie.</i> — Action du cholestérol sur l'anesthésie. — Son mode d'action	21
<i>Troisième partie.</i> — Etude chez le chien de l'action du cholestérol sur l'anesthésie provoquée par le nesdonal	25
I. — Principe des expériences	25
II. — Technique d'utilisation du cholestérol	29
III. — Les résultats	33
Etude chez le cheval de l'effet du cholestérol sur l'anesthésie provoquée par le nesdonal	37
CONCLUSIONS	39
BIBLIOGRAPHIE	41

